

Revisão de Literatura

Associação entre síndrome metabólica e transtornos mentais

Epidemiologic studies about association of mental disorders and metabolic syndrome

PAULO JOSÉ RIBEIRO TEIXEIRA¹, FÁBIO LOPES ROCHA²¹ Psiquiatra e coordenador do Programa de Psiquiatria da Residência Médica do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) e mestre em Ciências da Saúde pelo IPSEMG.² Psiquiatra e coordenador da Clínica Psiquiátrica e do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde do IPSEMG e doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB).

Recebido: 16/02/2006 – Aceito: 28/06/2006

Resumo

Contexto: A síndrome metabólica (SM) é um transtorno de alta prevalência na população geral. Estudos que demonstram haver associação positiva entre doenças mentais e diabetes melito e a constatação dos efeitos adversos metabólicos dos psicofármacos levantam a hipótese de que a prevalência seja ainda maior em pacientes psiquiátricos. **Objetivo:** O objetivo desta revisão é avaliar os estudos epidemiológicos sobre a associação entre os transtornos mentais e a SM ou seus componentes. **Métodos:** Foi realizada busca nas bases Medline e Lilacs, com a inclusão no estudo de artigos que apresentaram dados epidemiológicos sobre SM ou seus componentes em populações psiquiátricas. **Resultados:** Indivíduos com esquizofrenia ou transtornos esquizoafetivos apresentaram prevalência de SM variando entre 28,4% e 62,5%; um estudo com indivíduos esquizofrênicos mais jovens apresentou prevalência menor, de 19,4%, porém 3,7 vezes maior que a do grupo-controle. Um estudo avaliou pacientes com transtorno afetivo bipolar e verificou prevalência de 30%. Prevalência elevada foi encontrada em mulheres com história de depressão, mas não em homens. **Conclusão:** A prevalência de SM é elevada em pacientes com esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos e em mulheres com história de depressão.

*Teixeira, P.J.R.; Rocha, F.L. / Rev. Psiq. Clín. 34 (1); 28-38, 2007***Palavras-chave:** Síndrome metabólica, transtornos mentais, esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão.

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MS) is a very prevalent condition. Studies that show a positive association between mental diseases and diabetes mellitus and the existence of adverse metabolic effects caused by psychotropic drugs allow the presumption that the occurrence of MS is even greater in psychiatric patients. **Objective:** The objective of this review is to assess the epidemiological studies about the relationship between MS or its components and mental disorders. **Methods:** Research was carried out at Medline and Lilacs, searching for articles which presented epidemiological data on the prevalence or incidence of MS and its components in psychiatric populations. **Results:** Schizophrenic patients or with schizoaffective disorder demonstrated an increased prevalence of MS, between 28,4% and 62,5%; one study, with younger schizophrenic patients, showed a prevalence of 19,4%, however 3.7 times higher than the controls. One study with patients with bipolar disorder showed a prevalence of 30%. Increased prevalence of MS was found in women with a history of depression, but not in men. **Conclusion:** The prevalence of MS is high in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder, and in women with a history of depression.

*Teixeira, P.J.R.; Rocha, F.L. / Rev. Psiq. Clín. 34 (1); 28-38, 2007***Key-words:** Metabolic syndrome, mental disorders, schizophrenia, bipolar disorder, depression.

Introdução

A associação de uma dieta excessivamente calórica e rica em lipídeos com pouca atividade física, tão comum em nossos dias, tem resultado em uma epidemia mundial de obesidade e de doenças ligadas ao metabolismo da glicose (Zimmet *et al.*, 2001). Entre as doenças ligadas ao metabolismo da glicose, destaca-se a síndrome metabólica (SM), um transtorno complexo formado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina (Reaven, 1994; Rosenbaum e Ferreira, 2003). Seus principais componentes são: a obesidade central, as alterações da homeostase da glicose, como hiperglicemia ou diabetes melito (DM) tipo II, a elevação da pressão arterial e a dislipidemia. Estados pró-inflamatório e pró-trombótico também estão presentes (Grundy *et al.*, 2004).

Definições foram propostas para a SM (Tabela 1). A primeira delas, da Organização Mundial da Saúde (OMS), considera a resistência insulínica como fator indispensável a seu diagnóstico (Alberti e Zimmet, 1998). Uma segunda definição foi elaborada posteriormente pelo National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) e, por apresentar maior aplicabilidade clínica, utilizada na maioria dos estudos (Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program – NCEP-ATP III, 2001). Mais recentemente, a

Federação Internacional de Diabetes (IDF) propôs nova definição, na qual a presença de gordura visceral torna-se o principal fator diagnóstico (IDF, 2005).

A SM é um transtorno de alta prevalência na população em geral. Nos Estados Unidos, a prevalência ajustada para a idade na população adulta é de 23,7%, segundo dados do Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III (Ford *et al.*, 2002). Não há estudos de prevalência representativos da população brasileira (Sociedade Brasileira de Hipertensão *et al.*, 2004).

A associação entre transtornos psiquiátricos e distúrbios metabólicos é aventada de longa data. Ainda no final do século XIX, *sir* Henry Maudsley, eminente psiquiatra inglês, afirmou que “o diabetes é uma doença freqüentemente presente em famílias nas quais também prevalece a insanidade” (Holt *et al.*, 2004).

Revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno afetivo bipolar (TAB), admitidos em hospital psiquiátrico nos anos de 1940 a 1950, constatou taxas elevadas de diabetes, hipertensão e excesso de peso (Bellnier, 2003). Ademais, indivíduos com transtornos mentais constituem um grupo de morbimortalidade elevada. A taxa de mortalidade padronizada de indivíduos com esquizofrenia é de 1,5 a 4 vezes aquela da população em geral, e óbitos por causas naturais respondem por quase dois terços desse excesso, com elevação significativa dos

Tabela 1. Definições para a síndrome metabólica

OMS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteração da regulação da glicose (tolerância alterada à glicose ou à glicemia de jejum alterada) ou DM e/ou resistência à insulina 2. Duas ou mais das seguintes condições: <ol style="list-style-type: none"> a. pressão arterial $\geq 160/90$ mmHg b. trigliceridemia ≥ 150 mg/dl e/ou nível de HDL < 35 mg/dl para homens e < 39 mg/dl para mulheres c. obesidade central (índice cintura/quadril $> 0,90$ para homens e $> 0,85$ para mulheres) ou índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m² d. microalbuminúria (taxa de excreção urinária de albumina ≥ 20 mcg/min ou índice albumina/creatinina ≥ 20 mg/g)
NCEP-ATP III	<ol style="list-style-type: none"> 1. Três ou mais das seguintes condições: <ol style="list-style-type: none"> a. obesidade central (circunferência abdominal > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres) b. trigliceridemia ≥ 150 mg/dl c. níveis de HDL < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres d. pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg e. glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl
IDF	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obesidade central (circunferência abdominal ≥ 94 cm para homens europeus ou ≥ 88 cm para mulheres européias) Valores específicos devem ser usados para outros grupos étnicos 2. Duas ou mais das seguintes condições: <ol style="list-style-type: none"> a. trigliceridemia ≥ 150 mg/dl ou tratamento específico para essa anormalidade lipídica b. níveis sanguíneos de HDL < 40 mg/dl para homens ou < 50 mg/dl para mulheres, ou tratamento específico para essa anormalidade lipídica c. pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg, ou tratamento específico para hipertensão previamente diagnosticada d. glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl, ou diagnóstico prévio de DM tipo II

indicadores de mortalidade relacionados ao DM e às doenças cerebrovasculares (Brown, 1997; Brown *et al.*, 2000; Harris e Barraclough, 1988; Jeste *et al.*, 1996).

Pacientes com transtornos do humor, por sua vez, apresentam taxa de mortalidade padronizada 50% maior que a da população em geral, e causas naturais respondem por 45% desse excesso (Harris e Barraclough, 1988; Murphy *et al.*, 1987). A depressão, *per se*, confere um risco relativo de 1,5 a 2,5 vezes para morbidade e mortalidade por causas cardíacas (Lett *et al.*, 2004). Por fim, muitos psicofármacos apresentam efeitos colaterais importantes relacionados à SM, como ganho de peso, alterações no metabolismo da glicose e dislipidemias (ADA *et al.*, 2004; Casey *et al.*, 2004a ou b; Fava, 2000; Garland *et al.*, 1988). Face a esses dados, é razoável supor que a prevalência de SM seja maior na população psiquiátrica, quando comparada à prevalência na população geral.

Assim, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão da literatura médica buscando estudos epidemiológicos que avaliam a prevalência ou a incidência de SM em pacientes portadores de transtornos mentais, bem como dos distúrbios metabólicos que a constituem.

Métodos

Foi realizada pesquisa nas bases eletrônicas de dados Medline e Lilacs, buscando artigos que tratassem da associação entre SM e transtornos mentais. Na Medline, utilizou-se a expressão “metabolic syndrome”, associada às seguintes, em todos os campos: “mental illness”, “mental disorder”, “psychiatric illness”, “psychiatric disorder”, “schizophrenia”, “bipolar disorder”, “depression” e “mood disorder”. Na base de dados Lilacs, foram utilizados os descritores “síndrome x metabólica”, “diabetes” e “hiperglicemia”, associados aos seguintes: “transtornos mentais”, “esquizofrenia”, “transtorno bipolar” e “depressão”. Estudos relevantes não encontrados na busca inicial foram selecionados a partir da lista de referências dos artigos encontrados. Foram incluídos no estudo todos os artigos em línguas portuguesa, inglesa ou espanhola que apresentassem dados epidemiológicos sobre prevalência ou incidência de SM e seus componentes em indivíduos com transtornos mentais. Foram excluídos desta revisão sistemática os artigos que tinham como objetivo principal investigar a associação de psicofármacos com a SM ou com os distúrbios que a compõem.

Resultados

Dezesseis estudos epidemiológicos sobre prevalência de SM em populações psiquiátricas foram encontrados

nesta revisão da literatura. Outros 24 estudos apresentaram dados de prevalência ou incidência de distúrbios constituintes da SM (obesidade, distúrbios do metabolismo da glicose, hipertensão arterial e dislipidemias) em populações psiquiátricas.

Transtornos mentais e síndrome metabólica

Três estudos avaliaram populações psiquiátricas sem diagnóstico específico e verificaram taxas de prevalência de 29,2% (Straker *et al.*, 2005), 37,3% (Correll *et al.*, 2006) e 46% (Crabtree, 2004). Pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo foram objetos de onze estudos, e, em nove deles, a prevalência de SM pelos critérios do NCEP-ATP III variou entre 28,4% e 62,5% (Basu *et al.*, 2004; Cohn *et al.*, 2004; De Hert *et al.*, 2006; Hagg *et al.*, 2006; Heiskanen *et al.*, 2003; Kato *et al.*, 2004; McEvoy *et al.*, 2005; Meyer *et al.*, 2006; Pandina *et al.*, 2004). Destes, o estudo realizado na Holanda apresentou a menor prevalência de SM (28,4%); todavia, esse valor foi mais de duas vezes a prevalência de SM na população (De Hert *et al.*, 2006). Os dois estudos restantes encontraram taxas inferiores a esses valores (Littrell *et al.*, 2003; Saari *et al.*, 2005). Um deles utilizou critérios diagnósticos próprios, não descritos pelos autores, e constatou prevalência de 22,2% em pacientes internados (Littrell *et al.*, 2003). O outro estudo avaliou indivíduos com esquizofrenia participantes do Northern Finland 1966 Birth Cohort e obteve prevalência de 19,4%, inferior aos valores citados, mas 3,7 vezes maior que a do grupo-controle (Saari *et al.*, 2005). Nesse estudo, a prevalência de SM em indivíduos com outros tipos de psicose ou com transtornos mentais não psicóticos não foi mais elevada que a prevalência nos controles.

Um dos estudos que avaliaram a prevalência de SM em indivíduos com esquizofrenia utilizou dados de 689 pacientes incluídos no Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE). O CATIE é um ensaio clínico patrocinado pelo National Institute of Mental Health (NIMH) que tem por objetivo comparar a efetividade de quatro antipsicóticos atípicos e um antipsicótico tradicional. A prevalência encontrada, pela definição do NCEP, foi de 40,9%, sendo significativamente maior em mulheres do que em homens (respectivamente, 51,6% e 36,0%, $p = 0,002$). Quando comparados a controles do Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), a prevalência de SM foi significativamente maior tanto para homens (OR: 2,297, $p < 0,0001$) quanto para mulheres (OR: 3,186, $p < 0,0001$).

Um único estudo foi encontrado envolvendo pacientes com TAB, com prevalência de 30% para SM (Fagiolini *et al.*, 2005). Dos 171 pacientes examinados, 44% estavam em uso de lítio e 34%, em uso de antipsicóticos atípicos. Não foram verificados estudos envolvendo pacientes com diagnóstico atual de depressão unipolar. Todavia, um estudo avaliou a prevalência de SM em indivíduos participantes do NHANES III, com história de episódio depressivo maior (Kinder *et al.*, 2004). Em mulheres jovens (17 a 39 anos), a prevalência encontrada foi de 12,3%,

taxa duas vezes maior que a do grupo-controle. Esse aumento permaneceu significativo mesmo se considerados fatores de confusão, como sexo, etnia, grau de instrução, tabagismo, atividade física, consumo de carboidratos e de álcool. No entanto, nesse mesmo estudo, a prevalência de 11,7% encontrada em homens da mesma faixa etária não diferiu significativamente daquela do grupo-controle.

Os estudos sobre prevalência de SM em pacientes com transtornos mentais encontram-se descritos na tabela 2. Foram publicados a partir de 2003 e envolveram

Tabela 2. Estudos de prevalência de síndrome metabólica em populações com transtornos mentais

Estudo	N total (mulheres)	Idade média (dp)	Diag.	Prevalência	Observações
Heiskanen <i>et al.</i> , 2003	35 (16)	45 (10,4)	ESQ	37,1%	Pacientes em uso de antipsicóticos (50% em uso de clozapina)
Littrell <i>et al.</i> , 2003	125 (50)	Não informada	ESQ/TEA	Internados: 22,2% Ambulatoriais: 51,0%	Crterios para diagnóstico de SM não foram informados pelos autores
Basu <i>et al.</i> , 2004	35 (19)	44,5 (7,8)	TEA	42,4%	Dados da avaliação inicial de estudo com topiramato
Cohn <i>et al.</i> , 2004	240 (84)	Homens: 42,7 (11,5) Mulheres: 44,5 (10,9)	ESQ/TEA	Homens: 42,6% Mulheres: 48,5%	—
Crabtree, 2004	105	Não informada	SDE	46%	—
Kato <i>et al.</i> , 2004	48 (24)	40,3 (12,0)	ESQ	62,5%	—
Kinder <i>et al.</i> , 2004	545 (368)	Homens: 28,2 Mulheres: 29,8	História de EDM	Homens: 11,7% (OR: 1,6 95% IC: 0,6-4,0) Mulheres: 12,3% (OR: 2,1 95% IC: 1,2-3,7)	Estudo controlado, com dados do NHANES III
Pandina <i>et al.</i> , 2004	121	Não informada	ESQ/TEA	54%	Dados de avaliação de pacientes refratários ou intolerantes à olanzapina
Saari <i>et al.</i> , 2005	31	31 anos	ESQ	19,4% (OR: 3,7 95% IC: 1,5-9,0)	Estudo controlado, com pacientes e controles nascidos em 1966
Straker <i>et al.</i> , 2005	89 (44)	39,8 (15,3)	SDE	29,2%	Pacientes em uso de antipsicóticos atípicos
McEvoy <i>et al.</i> , 2005	689 (180)	40,4 (11,2)	ESQ	40,9% (homens: 36,0% - mulheres: 51,6%, p = 0,003)	Avaliação inicial de pacientes do estudo CATIE
Fagiolini <i>et al.</i> , 2005	171 (104)	46,9 (16,5)	TAB	30%	—
Meyer <i>et al.</i> , 2006	80 (6)	49,0	ESQ/TEA	51,2%	Prevalência ajustada para a idade
Correll <i>et al.</i> , 2006	367 (169)	42,9 (15,3)	SDE	37,3%	Pacientes em uso de antipsicóticos atípicos
De Hert <i>et al.</i> , 2006	430 (151)	36,5 (11,8)	ESQ	28,4% (36% pelos critérios da IDF)	Prevalência duas vezes maior do que a da população de referência
Hagg <i>et al.</i> , 2006	269		ESQ	34,6%	—

N: tamanho da amostra; dp: desvio-padrão; Diag.: diagnóstico; SDE: sem diagnóstico específico; ESQ: esquizofrenia; TEA: transtorno esquizoafetivo; EDM: episódio depressivo maior; TAB: transtorno afetivo bipolar; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey; CATIE: Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness.

populações da Bélgica (De Hert *et al.*, 2006), do Canadá (Cohn *et al.*, 2004), dos Estados Unidos (Basu *et al.*, 2004; Crabtree, 2004; Kato *et al.*, 2004; Kinder *et al.*, 2004; Pandina *et al.*, 2004; Fagiolini *et al.*, 2005; McEvoy *et al.*, 2005; Straker *et al.*, 2005; Correll *et al.*, 2006; Meyer *et al.*, 2006), da Finlândia (Heiskanen *et al.*, 2003; Saari *et al.*, 2005) e da Suécia (Hagg *et al.*, 2006). Um estudo avaliou conjuntamente pacientes dos Estados Unidos e de Taiwan (Littrell *et al.*, 2003). No Brasil, ainda não foram realizados estudos dessa natureza.

Transtornos mentais e obesidade

Foram encontrados dez estudos com dados sobre prevalência de excesso de peso e obesidade em pacientes com transtornos mentais, sendo um deles uma revisão sistemática que abordou especificamente obesidade e transtornos de humor.

Susce *et al.* (2005) avaliaram 560 pacientes do estado norte-americano de Kentucky, portadores de transtornos psiquiátricos graves, e constataram prevalência de obesidade muito superior à da população local (OR: 2,6 – 95% IC: 2,2-3,0). Sexo feminino, etnia afro-americana, uso prolongado ou início precoce de uso de psicofármacos associaram-se significativamente à obesidade.

Estudos em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo apresentaram resultados divergentes. Prevalência aumentada de obesidade não foi encontrada em indivíduos com esquizofrenia residentes em Southampton, na Inglaterra (Brown *et al.*, 1999). Análise dos dados do National Health Interview Survey, nos Estados Unidos, constatou que, comparados a controles, somente indivíduos esquizofrênicos do sexo feminino apresentavam elevação significativa do índice de massa corporal (IMC) (Allison *et al.*, 1999a). Já a análise de dados basais de 420 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, participantes de um ensaio clínico com ziprasidona, não evidenciou elevação significativa do IMC, quando comparados aos valores de referência da população americana (Allison *et al.*, 1999a). Todavia, Theisen *et al.* (2001) encontraram taxas elevadas de obesidade em pacientes jovens com diagnóstico de esquizofrenia internados em um centro de reabilitação na Alemanha. Por fim, pacientes esquizofrênicos incluídos no estudo CATIE apresentaram valores médios elevados de IMC (28,8 kg/m² para homens e 32,8 kg/m² para mulheres); os autores, contudo, não informaram se esses valores diferiram significativamente das médias de IMC de indivíduos da mesma faixa etária na população (McEvoy *et al.*, 2005).

Prevalência aumentada de obesidade ocorre em pacientes com transtorno de humor, principalmente naqueles com TAB. Um estudo controlado com 89 pacientes eutímicos portadores de TAB verificou prevalência de excesso de peso e obesidade significativamente maiores em mulheres (respectivamente, 44% *versus* 25% e 20% *versus* 13%). Homens com TAB apresentaram prevalência significativamente maior de obesidade, mas não de excesso de peso (respectivamente, 18% *versus* 10% e 28% *versus* 43%). Obesidade central foi significativamente maior em ambos os sexos (Elmslie *et al.*, 2000). Dois outros estudos também apresentaram dados de prevalência de obesidade em pacientes com TAB, sendo encontradas taxas de 45% (Fagiolini *et al.*, 2000) e 32% (Fagiolini *et al.*, 2005).

Um estudo prospectivo com homens de meia-idade (45 a 59 anos) não verificou associação entre IMC e sintomas depressivos (Lawlor *et al.*, 2005). Por fim, revisão sistemática sobre a associação entre obesidade e transtornos do humor concluiu, pela análise dos estudos clínicos, que crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de excesso de peso e que pacientes com TAB apresentam índices elevados de excesso de peso, obesidade e obesidade central (McElroy *et al.*, 2004). Nessa mesma revisão, a análise de estudos baseados em comunidade constatou que depressão maior em mulheres associa-se positivamente à obesidade e que depressão atípica em mulheres associa-se a risco significativamente maior de excesso de peso, se comparada à depressão sem sintomas atípicos (McElroy *et al.*, 2004).

Transtornos mentais e distúrbios do metabolismo da glicose

Cinco estudos avaliaram a prevalência de DM em indivíduos com esquizofrenia; dois deles também avaliaram pacientes com transtorno esquizoafetivo (Cohen *et al.*, 2006; Dixon *et al.*, 2000; Mukherjee *et al.*, 1996; Regenold *et al.*, 2002; Subramaniam *et al.*, 2003).

Mukherjee *et al.* (1996) constataram prevalência de 15,8% para DM em pacientes com esquizofrenia de 45 a 74 anos internados em instituição de longa permanência na Itália. Dixon *et al.* (2000) analisaram dados do Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) e encontraram prevalência de diabetes de 10,8%, bem acima da taxa detectada no NHANES III (1,2% para a faixa etária de 18 a 44 anos e 6,3% para a de 45 a 64 anos). Regenold *et al.* (2002) constataram prevalência de 50% para DM tipo II em pacientes internados com transtorno esquizoafetivo, taxa significativamente maior que

aquela detectada no NHANES III. Encontraram também prevalência de 13% em pacientes com esquizofrenia, que, embora elevada, não diferiu significativamente do valor de referência. Em Singapura, taxas elevadas de DM (16%) e tolerância alterada à glicose (30,9%) foram verificadas em amostra de 194 pacientes com esquizofrenia residentes em instituição de longa permanência (Subramaniam *et al.*, 2003). Na Holanda, Cohen *et al.* (2006) avaliaram 200 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e encontraram prevalência de 14,5% para DM, significativamente mais elevada que a prevalência ajustada para a idade na população holandesa (1,5%).

Tomados em conjunto, esses estudos são concordantes em apontar índices elevados de DM em indivíduos com esquizofrenia.

Dois estudos controlados avaliaram alterações da homeostase da glicose em pacientes esquizofrênicos virgens de tratamento (Arranz *et al.*, 2004; Ryan *et al.*, 2003). Ryan *et al.* (2003) encontraram prevalência de 15% para glicemia de jejum alterada, comparada a 0% no grupo-controle; os pacientes com esquizofrenia também apresentaram insulinemia significativamente mais elevada e maior resistência à insulina, medida pelo índice HOMA. Todavia, Arranz *et al.* (2004) encontraram resultados divergentes. Esses autores avaliaram 100 pacientes divididos em dois grupos, com ou sem história de uso prévio de antipsicóticos, e os compararam a um terceiro grupo de 50 indivíduos saudáveis. Somente os pacientes com passado de uso de antipsicóticos apresentaram aumento significativo dos níveis séricos de insulina e peptídeo C e grau significativamente mais alto de resistência à insulina, medido pelo índice HOMA.

A prevalência de DM é elevada também em indivíduos com TAB. Cassidy *et al.* (1999) encontraram prevalência de 9,9% em amostra de 345 pacientes hospitalizados, significativamente superior ao valor de 3,4% da população de referência; os pacientes diabéticos apresentaram número maior de internações que os não-diabéticos, embora o tempo de duração da doença fosse similar. Regenold *et al.* (2002) constataram prevalência de 26% para DM tipo II entre pacientes internados com TAB, valor significativamente maior do que o detectado pelo NHANES III.

Estudos em amostras de pacientes deprimidos apresentaram resultados divergentes. Análise dos dados do Epidemiologic Catchment Area Project (ECA) não evidenciou aumento significativo do risco de desenvolvimento de DM em pacientes deprimidos (Eaton *et al.*,

1996). Em sentido contrário, outro estudo prospectivo, com seguimento médio de quinze anos, concluiu que a presença de grande número de sintomas depressivos é fator de risco para o surgimento de diabetes (RR: 1,86 – 95% IC: 1,27-2,71), mesmo se considerados outros fatores, como uso de álcool, tabaco, atividade física e IMC (Carnethon *et al.*, 2003). Regenold *et al.* (2002) verificaram prevalência de 18% para DM tipo II em pacientes internados com diagnóstico de depressão maior, valor que não diferiu significativamente se comparado ao da população de referência.

Estudos sobre a associação positiva entre resistência à insulina e depressão também apresentaram resultados contraditórios. Okamura *et al.* (2000) avaliaram, prospectivamente, vinte pacientes não-diabéticos e concluíram que indivíduos deprimidos apresentam menor sensibilidade à insulina, que tende a se normalizar com o tratamento da depressão. Everson-Rose *et al.* (2004) analisaram dados de 2.662 mulheres não-diabéticas e encontraram associação positiva entre depressão e resistência à insulina ($p < 0,04$) e aumento na incidência de DM tipo II ($p < 0,03$) em pacientes deprimidas para um período de três anos. Timonen *et al.* (2005) encontraram, em 491 pacientes com tolerância alterada à glicose, associação positiva entre gravidade dos sintomas depressivos, avaliada pelo Inventário de Beck, e maior resistência à insulina. Dois estudos contradisseram esses achados. Lawlor *et al.* (2003) mensuraram a resistência à insulina em mais de quatro mil mulheres com idade superior a 60 anos e encontraram associação em “J” entre resistência à insulina e depressão, com a prevalência desta última diminuindo com o aumento da resistência à insulina e passando a se elevar com o diagnóstico de diabetes. Mais recentemente, o mesmo grupo de pesquisadores não verificou correlação entre resistência à insulina e escores elevados de sintomas depressivos em estudo com 2.203 homens de meia-idade (Lawlor *et al.*, 2005).

Como seria de se esperar, a prevalência de DM eleva-se em amostras de pacientes com transtornos psiquiátricos graves, sem diagnóstico específico. Susce *et al.* (2005) avaliaram pacientes dessa natureza do estado de Kentucky, sem diagnóstico específico, e encontraram prevalência de DM superior à esperada para a população local (OR: 2,9 – 95% IC: 2,3-3,6).

Transtornos mentais e elevação da pressão arterial

É questionável a existência de associação entre transtornos mentais graves e elevação da pressão arterial,

particularmente em se tratando de pacientes com esquizofrenia. Susce *et al.* (2005) não evidenciaram associação entre doença mental grave e hipertensão arterial. Cohn *et al.* (2004) não encontraram índices elevados de hipertensão em pacientes esquizofrênicos. Os pacientes esquizofrênicos participantes do CATIE também não apresentaram níveis médios elevados de pressão arterial (McEvoy *et al.*, 2005). Todavia, essa associação pode existir em pacientes com TAB, visto que, em um estudo envolvendo 171 pacientes, 39% deles apresentaram índices pressóricos $\geq 130/85$ mmHg (Fagiolini *et al.*, 2005).

A presença de sintomas depressivos pode ser fator predisponente para o surgimento de hipertensão arterial. Dois estudos prospectivos avaliaram especificamente esse tema e constataram risco aumentado de hipertensão em pacientes com escores elevados de sintomas depressivos. O primeiro, com acompanhamento de 7 a 16 anos, concluiu que altos índices de ansiedade ou depressão associam-se à maior incidência de hipertensão em indivíduos brancos na faixa etária de 45 a 64 anos ou em indivíduos negros na faixa etária de 25 a 64 anos (Jonas *et al.*, 1997). O segundo, com acompanhamento de homens jovens por cinco anos, também demonstrou que escores elevados de sintomas depressivos associam-se à maior incidência de hipertensão (Davidson *et al.*, 2000). Lawlor *et al.* (2005), entretanto, não verificaram associação positiva entre sintomas depressivos e níveis de pressão sistólica, seja em análise prospectiva, seja transversal.

Transtornos mentais e dislipidemias

Não foram encontrados estudos que abordassem especificamente a associação entre transtornos mentais e dislipidemias. Ademais, dados nesse sentido que puderam ser extraídos de alguns dos estudos citados anteriormente não permitem que se conclua se há ou não essa associação (Cohn *et al.*, 2004; Fagiolini *et al.*, 2005; Kinder *et al.*, 2004; Lawlor *et al.*, 2005; McEvoy *et al.*, 2005).

Kinder *et al.* (2004) constataram que a porcentagem de indivíduos com história de depressão com níveis elevados de triglicerídeos (> 150 mg/dl) ou níveis baixos de HDL (< 40 mg/dl para homens ou 50 mg/dl para mulheres) não era diferente dos controles. Lawlor *et al.* (2005) não encontraram associação entre escores elevados de depressão e os níveis de HDL ou triglicerídeos, seja em análise prospectiva, seja transversal. A média da trigliceridemia de pacientes incluídos no CATIE, de 189 mg/dl, foi superior ao valor de corte para SM (150 mg/dl); já a

média de HDL sérico foi superior ao valor de corte para SM somente em mulheres (média de $47,7$ mg/dl para mulheres e de $42,3$ mg/dl para homens) (McEvoy *et al.*, 2005). Cohn *et al.* (2004), contudo, observaram níveis mais elevados de triglicerídeos e níveis mais baixos de HDL em pacientes esquizofrênicos, quando comparados à população de referência. Dos pacientes avaliados em um estudo de prevalência de SM em pacientes com TAB, 48% apresentaram trigliceridemia > 150 mg/dl ou estavam em uso de drogas hipolipemiantes (Fagiolini *et al.*, 2005). Todavia, nesse mesmo estudo, a porcentagem de homens com HDL < 40 mg/dl ou de mulheres com HDL < 50 mg/dl foi de apenas 23%, valor inferior ao encontrado na população em geral.

Discussão

Os estudos expostos nesta revisão da literatura sugerem que pacientes portadores de transtornos mentais mais graves, como esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos, apresentam probabilidade maior de serem acometidos por SM. O mesmo pode não ocorrer em se tratando de TAB, haja vista que, no único estudo envolvendo pacientes com esse transtorno, a prevalência de SM encontrada foi apenas discretamente superior à dos valores populacionais.

A maior prevalência de SM em populações psiquiátricas explica-se por uma causalidade multifatorial, em que se incluem fatores ligados ao estilo de vida desses pacientes, fatores genéticos, perinatais, neuroquímicos e hormonais, além do uso de psicofármacos. Sabe-se que alimentação inadequada e estilo de vida sedentário desempenham papéis importantes na gênese da SM (Zimmet *et al.*, 2001). Indivíduos com esquizofrenia ou TAB realizam pouca atividade física e consomem dieta pouco saudável (Brown *et al.*, 1999; Elmslie *et al.*, 2001; Holt *et al.*, 2004; Peet, 2004; Ryan e Thakore, 2002).

Variáveis psicossociais relacionadas ao estresse podem estar envolvidas. Sentimentos de cansaço excessivo ou traços de personalidade que refletem um estilo de vida estressante (comportamento tipo A, hostilidade e raiva) correlacionam-se significativamente com hiperinsulinemia, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e obesidade central (Räikkönen *et al.*, 1996). Um estudo de coorte de base populacional demonstrou que altos índices de sintomas depressivos, tensão e raiva em mulheres saudáveis predizem maior incidência de SM, após seguimento médio de 7,4 anos. Todavia, a interação no sentido inverso também foi constatada, já que a

presença de SM, quando da avaliação inicial, também levou a aumento de sentimentos de raiva e ansiedade (Räikkönen *et al.*, 2002).

Fatores genéticos e perinatais estão implicados nessa associação. Pacientes com esquizofrenia podem apresentar redução da atividade em lobo frontal de uma substância denominada *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), o que também está relacionado à menor sensibilidade à insulina (Peet, 2004). Estudos em populações orientais sugerem que polimorfismos de genes relacionados à insulina e à tirosina-hidroxilase associam-se tanto à resistência à insulina como à depressão (Ramasubbu, 2002). Contudo, a influência genética pode ser de menor importância em pacientes deprimidos. McCaffery *et al.* (2003) estudaram gêmeos monozigóticos e dizigóticos e concluíram que, na depressão, as influências ambientais respondem pela maior parte dessa associação. Por fim, o sofrimento perinatal é fator predisponente para desenvolvimento de resistência à insulina e também está implicado na gênese da esquizofrenia (Hofman *et al.*, 2004; Holt *et al.*, 2004).

Postula-se que o sistema serotoninérgico esteja envolvido na associação entre SM e depressão. A diminuição da função serotoninérgica associa-se com a ingestão aumentada de carboidratos, aos episódios bulímicos e à obesidade. Distúrbios na função serotoninérgica periférica, com aumento de receptores 5HT₂ em plaquetas, podem aumentar a agregação plaquetária e a vasoconstrição e contribuiriam para a trombogênese e a aterosclerose associadas à resistência à insulina (Holt *et al.*, 2004).

A hipótese de hiperativação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) tem sido proposta como um dos principais elos entre os transtornos mentais e a SM. A hipercortisolemia diminui a sensibilidade à insulina e se correlaciona com adiposidade central, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (Björntorp e Rosmond, 1999; Toalson *et al.*, 2004). Estresse no início da vida ou história de estresse crônico, físico ou ambiental podem inibir os mecanismos de *feedback* que controlam a resposta cortisolêmica (Björntorp, 2001; Chrousos, 2000). Na depressão, a hiperatividade do eixo HPA talvez seja o achado bioquímico mais consistente (Ramasubbu, 2002). Já na esquizofrenia, diversas linhas de pesquisa também apontam para um eixo HPA hiper-reativo, com elevação da secreção de cortisol e um controle inibitório deficiente (Ryan e Thakore, 2002).

A avaliação de estudos que relacionam a incidência de SM ao uso de psicofármacos foge ao escopo desta

revisão. Embora exista um vasto número de estudos sobre os efeitos adversos metabólicos dos psicofármacos, apenas recentemente começaram a surgir estudos que abordam especificamente o nexo causal entre psicofármacos e SM. Todavia, é razoável suspeitar que o uso de psicofármacos, principalmente antipsicóticos atípicos, seja provavelmente a causa mais importante da maior prevalência de SM em pacientes psiquiátricos. No estudo de Arranz *et al.* (2004), que compararam pacientes esquizofrênicos com ou sem história de uso de antipsicóticos, o uso prévio de antipsicóticos foi responsável pela maior resistência à insulina encontrada nesses pacientes. Recentemente, a Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos, determinou que a bula dos antipsicóticos atípicos contenha um alerta quanto ao risco de desenvolvimento de distúrbios do metabolismo da glicose (Citrome *et al.*, 2005; Henderson, 2005). Todavia, cabe ressaltar que o risco para desenvolvimento de SM ou outros transtornos metabólicos não é o mesmo para todos os antipsicóticos (Citrome *et al.*, 2005). Casey *et al.* (2004b) compararam pacientes em uso de aripiprazol (n = 504) e olanzapina (n = 505) para detectar a incidência ou a exacerbação de SM. Após 16 semanas, a ocorrência desses eventos foi de 8,5% para aripiprazol *versus* 14,4% para olanzapina e, após um ano, de 10% para aripiprazol *versus* 20% para a olanzapina. O risco relativo para desenvolvimento de SM foi o dobro no grupo da olanzapina (RR: 2,1 – p = 0,016).

Ganho de peso induzido pelos psicofármacos é o principal fator que leva às disfunções metabólicas que ocorrem com o uso dessas drogas. Antidepressivos, principalmente os tricíclicos, lítio, ácido valproico e diversos antipsicóticos estão associados a ganho significativo de peso (Casey, 2005; Garland *et al.*, 1988). Entre os antipsicóticos atípicos, clozapina e olanzapina são as drogas que mais provocam ganho de peso (Allison *et al.*, 1999b) e também as que mais se associam aos distúrbios do metabolismo da glicose e às dislipidemias (ADA *et al.*, 2004). Embora a sedação secundária a algumas dessas drogas e a diminuição da atividade física estejam implicadas, os aumentos de apetite e ingestão calórica estão na base do surgimento desse efeito adverso (Casey, 2005; Elmslie *et al.*, 2001; Garland *et al.*, 1988; Holt *et al.*, 2004; Sena *et al.*, 2003; Zimmermann *et al.*, 2003). Diversos psicofármacos agem sobre os centros nervosos ligados ao controle da saciedade e do peso, por meio do bloqueio de receptores histamínicos H₁, receptores dopaminérgicos ou receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} (Henderson, 2005; Wirshing, 2004; Zimmermann *et al.*, 2003). A hiperprolactinemia

secundária a vários antipsicóticos também acarreta ganho de peso (Henderson, 2005).

Entretanto, é provável que alguns antipsicóticos interfiram diretamente na homeostase da glicose. Dados da FDA apontam que 25% dos pacientes em uso dessas drogas que desenvolvem DM não apresentam obesidade nem ganho de peso significativo (Casey *et al.*, 2004a). Ardizzone *et al.* (2001) demonstraram que a clozapina, a risperidona, a flufenazina, a loxapina e a amoxapina inibem o transporte de glicose em cultura de células PC-12 e em células musculares de ratos, de forma dose-dependente. O bloqueio de receptores 5HT_{1A} das células beta das ilhotas pancreáticas e a inibição da liberação de insulina por receptores alfa₂-adrenérgicos também têm sido apontados como possíveis causas nesse sentido (Citrome *et al.*, 2005; Sena *et al.*, 2003). Por fim, a hiperprolactinemia prolongada está associada a aumento do risco de DM (Henderson, 2005).

É importante notar que, apesar das altas taxas de SM em indivíduos esquizofrênicos, a prevalência aumentada de obesidade nessa população não foi constatada por Brown *et al.* (1999), na Inglaterra, ou por Allison *et al.* (1999a), nos Estados Unidos. Tais achados podem ser creditados à existência de porcentagem significativa de esquizofrênicos com baixo peso e à maior incidência de adiposidade visceral nessa população, independentemente da existência de obesidade (Ryan e Thakore, 2002). Theisen *et al.* (2001), pelo contrário, constataram prevalência elevada de obesidade em pacientes internados, o que pode ser consequência do tratamento instituído, haja vista que taxas mais elevadas de obesidade foram observadas em pacientes em uso de antipsicóticos atípicos.

Os estudos encontrados que trataram da prevalência ou da incidência de SM e distúrbios metabólicos correlatos em pacientes deprimidos, com história de depressão ou escores elevados de sintomas depressivos, mostraram-se inconclusivos. Algumas hipóteses para explicar tais diferenças podem ser levantadas. A primeira hipótese diz respeito à perda de peso que, com frequência, acompanha um episódio depressivo de maior gravidade e que pode levar à melhora de parâmetros metabólicos. A segunda hipótese, em sentido oposto, remete à parcela de indivíduos deprimidos que apresenta alterações no eixo HPA. Aproximadamente 40% dos pacientes com transtorno depressivo maior e 67% dos pacientes com depressão psicótica apresentaram resposta cortisolêmica não supressora ao teste de supressão pela dexametasona (Brown *et al.*, 2004). We-

ber-Hamann *et al.* (2002) demonstraram que pacientes deprimidos hipercortisolêmicos apresentam níveis glicêmicos mais elevados se comparados a deprimidos normocortisolêmicos. Thakore *et al.* (1997) constataram em mulheres deprimidas não obesas um aumento de adiposidade visceral, que se correlaciona também a níveis mais elevados de cortisol. No estudo prospectivo de Everson-Rose *et al.* (2004), a adiposidade visceral explicou a maior incidência de resistência à insulina e DM em pacientes deprimidas, o que vai ao encontro da possibilidade de haver um quadro subclínico de Cushing nessas pacientes.

Algumas limitações quanto aos resultados dessa revisão devem ser apontadas. Muitos dos estudos sobre prevalência de SM em populações psiquiátricas envolveram um pequeno número de pacientes. Ademais, em sua maioria, os valores encontrados foram obtidos de pacientes encaminhados a centros de referência ou a partir da avaliação inicial de pacientes incluídos em ensaios com psicofármacos. Assim, é possível que estes representem, na verdade, a prevalência de SM em pacientes com transtornos mentais de difícil tratamento. Há, contudo, exceções. O estudo de Kinder *et al.* (2004) pode ser considerado bastante representativo da população norte-americana, haja vista ter sido realizado sobre uma amostragem extensa, obtida a partir de dados do NHANES III; todavia, apresenta a limitação de ter sido realizado com indivíduos com história de depressão e de não poder ser generalizado para pacientes que estejam vivenciando um episódio depressivo. Por fim, a amostragem de indivíduos esquizofrênicos do estudo de Saari *et al.* (2005) foi realizada a partir de um banco de dados representativo da população local. Seus resultados, no entanto, devem ser encarados com reservas em razão do pequeno número de pacientes e da limitada faixa etária que representam.

Conclusão

Os estudos encontrados nesta revisão indicam prevalência aumentada de SM na população psiquiátrica, se comparada às taxas encontradas na população geral. Em se tratando de pacientes com esquizofrenia ou com transtorno esquizoafetivo, os estudos são concordantes em apontar para uma prevalência elevada de SM. Um único estudo envolvendo pacientes com TAB constatou prevalência discretamente elevada de SM.

É possível a existência de associação entre SM e história de depressão em mulheres. Um único estudo com amostragem extensa e representativa apresentou

resultados que apontam nessa direção. Todavia, outras avaliações de prevalência ou incidência de distúrbios do metabolismo da glicose em pacientes deprimidos ou com escores elevados de sintomas depressivos apresentaram resultados contraditórios.

É de grande importância a realização de novas pesquisas sobre esse tema, com melhor delimitação metodológica, utilizando amostras maiores e que incluam pacientes internados e ambulatoriais. Avaliações epidemiológicas com pacientes virgens de tratamento também devem ser realizadas, pois permitirão quantificar a influência do tratamento psicofarmacológico na etiologia da SM.

Referências

- Alberti, K.G.M.M.; Zimmet, P.Z. for the WHO Consultation. – Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-553, 1998.
- Allison, D.B.; Fontaine, K.R.; Heo, M.; Mentore, J.L.; Cappelleri, J.C.; Chandler LP *et al.* – The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60: 215-220, 1999a.
- Allison, D.B.; Mentore, J.L.; Moonseong, H.; Chandler, L.; Cappelleri J.C.; Infante, M.C.; Weiden, P.J. – Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156: 1686-2696, 1999b.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. – Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *J Clin Psychiatry* 65: 267-272, 2004.
- Ardiszone, T.D.; Bradley, R.J.; Freeman, A.M.; Dwyer, D.S. – Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine and structural analogs of clozapine. *Brain Res* 923: 82-90, 2001.
- Arranz, B.; Rosel, P.; Ramírez, N.; Dueñas, R.; Fernández, P.; Sanchez, J.M.; Navarro, M.A.; San, L. – Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 65: 1335-1342, 2004.
- Basu, R.; Brar, J.S.; Chengappa, K.N.R.; John, V.; Parepally, H.; Gershon, S. *et al.* – The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder – bipolar subtype. *Bipolar Disord* 6: 314-318, 2004.
- Bellnier, T.J. – The prevalence of metabolic disturbances in schizophrenic and bipolar I patients prior to antipsychotic use, In: 156th annual meeting of the American Psychiatric Association, 2003, San Francisco. Abstract 739.
- Björntorp, P. – Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obesity Reviews* 2: 73-86, 2001.
- Björntorp, P.; Rosmond, R. – Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 892: 297-307, 1999.
- Brown, S. – Excess mortality of schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 171: 502-508, 1997.
- Brown, S.; Inskip, H.; Barraclough, B. – Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 177: 212-217, 2000.
- Brown, S.; Varghese, F.P.; McEwen, B.S. – Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 55: 1-9, 2004.
- Brown, S.; Birtwistle, J.; Roe, L.; Thompson, C. – The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 29: 697-701, 1999.
- Carnethon, M.R.; Kinder, L.S.; Fair, J.M.; Randall, S.S.; Fortmann, S.P. – Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol* 158: 416-423, 2003.
- Casey, D.E. – Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 118 suppl. 2: 15S-22S, 2005.
- Casey, D.E.; Haupt, D.W.; Newcomer, J.W.; Henderson, D.C.; Sernyak, M.J.; Davidson, M. *et al.* – Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 65 suppl. 7: 4-16, 2004a.
- Casey, D.E.; L'italien, G.J.; Ciso, P. – Incidence of metabolic syndrome in olanzapine and aripiprazole patients. In: 157th annual meeting of the American Psychiatric Association, 2004b; New York. Abstract 338.
- Cassidy, F.; Ahearn, E.; Carroll, B.J. – Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 156: 1417-1420, 1999.
- Chrousos, G.P. – The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 suppl. 2: 50S-5S, 2000.
- Citrome, L.; Blonde, L.; Damatarca, C. – Metabolic issues in patients with severe mental illness. *South Med J* 98: 714-720, 2005.
- Cohen, D.; Stolk, R.P.; Grobbee, D.E.; Gispen de Wied, C.C. – Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 29: 786-791, 2006.
- Cohn, T.; Prud'homme, D.; Streiner, D.; Kameh, H.; Remington, G. – Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 49: 753-760, 2004.
- Correll, C.U.; Frederickson, A.M.; Kane, J.A.; Manu, P. – Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 67: 575-583, 2006.
- Crabtree, L.H. – Offsetting metabolic abnormalities and premature death in medicated patients. In: 157th annual meeting of the American Psychiatry Association, 2004; New York. Abstract 545.
- Davidson, K.; Jonas, B.S.; Kim, E.; Dixon, R.N.; Markovitz, J.H. – Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? *Arch Inter Med* 160: 1495-500, 2000.
- De Hert, M.A.; van Winkel, R.; Van Eyck, D.; Hanssens, L.; Wampers, M.; Scheen, A.; Peuskens, J. – Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 83: 87-93, 2006.
- Dixon, L.; Weiden, P.; Delahanty, J.; Goldberg, R.; Postrado, L.; Lucksted, A.; Lehman, A. – Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 26: 903-912, 2000.
- Eaton, W.W.; Armenian, H.; Gallo, J.; Pratt, L.; Ford, D.E. – Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study. *Diabetes Care* 19: 1097-1102, 1996.
- Elmslie, J.L.; Mann, J.I.; Silverstone, J.T.; Williams, S.M.; Romans, S.E. – Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 62: 486-491, 2001.
- Elmslie, J.; Silverstone, J.T.; Mann, J.I.; Williams, S.M.; Romans, S.E. – Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 61: 179-184, 2000.
- Everson-Rose, S.A.; Meyer, P.M.; Powell, L.H.; Pandey, D.; Torrén, J.I.; Kravitz, H.M. *et al.* – Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 27: 2856-2862, 2004.
- Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
- Fagioli, A.; Frank, E.; Houck, P.R.; Mallinger, A.G.; Swartz, H.A.; Buysse, D.J. *et al.* – Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 63: 528-533, 2000.
- Fagioli, A.; Frank, E.; Scott, J.A.; Turkin, S.; Kupfer, D.J. – Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 7: 424-430, 2005.
- Fava, M. – Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 61 suppl. 11: 37-41, 2000.
- Ford, E.S.; Giles, W.H.; Dietz, W.H. – Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *Jama* 287: 356-359, 2002.
- Garland, E.J.; Remick, R.A.; Zis, A.P. – Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 8: 323-330, 1988.
- Grund, S.M.; Brewer, B.; Cleeman, J.I.; Smith, S.C.; Lenfant, C. – Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 109: 133-138, 2004.

- Hagg, S.; Lindblom, Y.; Mjorndal, T.; Adolfsson, R. – High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 21: 93-98, 2006.
- Harris, E.C.; Barraclough, B. – Excess of mortality of mental disorder. *Brit J Psychiatry* 173: 11-52, 1988.
- Heiskanen, T.; Niskanen, L.; Lyytikäinen, R.; Saarinen, P.I.; Hintikka, J. – Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 64: 575-579, 2003.
- Henderson, D.C. – Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry* 66 suppl. 6: 11-20, 2005.
- Hofman, P.L.; Regan, F.; Jackson, W.E.; Jefferies, C.; Knight, D.B.; Robinson, E.M.; Cutfield, W.S. – Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 351: 2179-2186, 2004.
- Holt, R.I.G.; Peveler, R.C.; Byrne, C.D. – Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med* 21: 515-523, 2004.
- International Diabetes Federation. *The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome*. Disponível em: www.idf.org/home/index.cfm?unode=1120071E-AACE-41D2-9FA0-BAB6E25BA072. Acesso em 03/07/2005.
- Jeste, D.V.; Gladsjo, J.A.; Lindamer, L.A.; Lacro, J.P. – Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 22: 413-430, 1996.
- Jonas, B.S.; Frank, P.; Ingram, D.D. – Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiology Follow-up Study. *Arch Fam Med* 6: 43-49, 1997. Abstract.
- Kato, M.M.; Currier, M.B.; Gomez, C.M.; Hall, L.; Gonzalez-Blanco, M. – Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6: 74-77, 2004.
- Kinder, L.S.; Carnethon, M.R.; Palaniappan, L.P.; King, A.C.; Fortmann, S.P. – Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 66: 316-322, 2004.
- Lawlor, D.A.; Smith, G.D.; Ebrahim, S. – Association of insulin resistance with depression: cross sectional findings from the British women's heart and health study. *BMJ* 327: 1383-1384, 2003.
- Lawlor, D.A.; Ben-Shlomo, Y.; Ebrahim, S.; Smith, G.D.; Stansfeld, S.A.; Yarnell, J.W.G.; Gallacher, J.E.J. – Insulin resistance and depressive symptoms in middle aged men: findings from the Caerphilly prospective cohort study. *BMJ* 330: 705-706, 2005.
- Lett, H.S.; Blumenthal, J.A.; Babyak, M.A.; Sherwood, A.; Strauman, T.; Robins, C.; Newman, M.F. – Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 66: 305-315, 2004.
- Littrell, K.H.; Petty, R.G.; Ortega, T.R.; Moore, D.; Ballard, A.; Clough, R. *et al.* – Insulin resistance and syndrome X among patients with schizophrenia. In: 156th annual meeting of the American Psychiatric Association, 2003; San Francisco. Abstract 550.
- McCaffery, J.M.; Niaura, R.; Todard, J.F.; Swan, G.E.; Carmelli, D. – Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Psychosom Med* 65: 490-497, 2003.
- McElroy, S.L.; Kotwal, R.; Malhotra, S.; Nelson, E.B.; Keck, P.E.; Nemeroff, C.B. – Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 65: 634-651, 2004.
- McEvoy, J.P.; Meyer, J.M.; Goff, D.C.; Nasrallah, H.A.; Davis, S.M.; Sullivan, L. *et al.* – Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 80: 19-32, 2005.
- Meyer, J.; Loh, C.; Leckband, S.G.; Boyd, J.A.; Wirshing, W.C.; Pierre, J.M.; Wirshing, D. – Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 12: 5-10, 2006.
- Mukherjee, S.; Decina, P.; Bocola, V.; Saraceni, F.; Scapicchio, P.L. – Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 37: 68-73, 1996.
- Murphy, J.M.; Monson, R.R.; Olivier, D.C.; Sobol, A.M.; Leighton, A.H. – Affective disorders and mortality: a general population study. *Arch Gen Psychiatry* 44: 473-480, 1987.
- Okamura, F.; Tashiro, A.; Utumi, A.; Towako, I.; Takatosi, S.; Tamura, D. *et al.* – Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 49: 1255-1260, 2000.
- Pandina, G.J.; Greenspan, A.; Bossie, C.; Turkoz, I.; Morein, J.; Meyer, J.M. – *Metabolic syndrome in patients with schizophrenia*. In: 157th annual meeting of the American Psychiatric Association, 2004; New York. Abstract 584.
- Peet, M. – Diet, diabetes and schizophrenia: review and hypothesis. *Br J Psychiatry* 184 suppl. 47: 102S-5S, 2004.
- Räikkönen, K.; Mattheus, K.A.; Kuller, L.H. – The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 51: 1573-1577, 2002.
- Räikkönen, K.; Keltikangas-Järvinen, L.; Adlercreutz, H.; Hautanen, A. – Psychosocial stress and the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 45: 1533-1538, 1996.
- Ramasubbu, R. – Insulin resistance: a metabolic link between depressive disorder and atherosclerotic vascular diseases. *Medical Hypothesis* 59: 537-551, 2002.
- Reaven, G.M. – Syndrome X: 6 years later. *J Int Med* 236 suppl. 736: 13-22, 1994.
- Regenold, W.T.; Thapar, R.K.; Marano, C.; Gavirneni, S.; Kondapavuluru, P.V. – Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 70: 19-26, 2002.
- Rosenbaum, P.; Ferreira, S.R.G. – An update on cardiovascular risk of metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 47: 220-227, 2003.
- Ryan, M.C.M.; Thakore, J.H. – Physical consequences of schizophrenia and its treatment – the metabolic syndrome. *Life Sciences* 71: 239-257, 2002.
- Ryan, M.C.M.; Collins, P.; Thakore, J.H. – Impaired fasting glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 284-289, 2003.
- Saari, K.M.; Sari, M.L.; Villo, K.M.; Isohanni, M.K.; Järvelin, M.R.; Laurén, L.H. *et al.* – A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *J Clin Psychiatry* 66: 559-563, 2005.
- Sena, E.P.; Sampaio, A.S.; Quarantini, L.C.; Oliveira, I.R. – Diabetes mellitus e antipsicóticos atípicos. *Rev Bras Psiquiatr* 25: 253-257, 2003.
- Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Hipertensão* 7: 124-159, 2004.
- Straker, D.; Correll, C.U.; Kramer-Ginsberg, E.; Abdulhamid, N.; Koshy, F.; Rubens, E. *et al.* – Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 162: 1217-1221, 2005.
- Subramaniam, M.; Chong, S.A.; Pek, E. – Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 48: 345-347, 2003.
- Susce, M.T.; Vilanueva, N.; Diaz, F.J.; Leon, J. – Obesity and associated complications in patients with severe mental illness: a cross-sectional survey. *J Clin Psychiatry* 66: 167-173, 2005.
- Thakore, J.H.; Richards, P.J.; Reznick, R.H.; Martin, A.; Dinan, T.G. – Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 41: 1140-1142, 1997.
- Timonen, M.; Laakso, M.; Jokelainen, J.; Rajala, U.; Meyer-Rochow, V.B.; Keinänen-Kiukkaanniemi, S. – Insulin resistance and depression: cross sectional study. *BMJ* 330: 17-18, 2005.
- Theisen, F.M.; Linden, A.; Geller, F.; Schafer, H.; Martin, M.; Remschmidt, H.; Hebebrand, J. – Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res* 35: 339-345, 2001.
- Toalson, P.; Ahmed, S.; Hardy, T.; Kabinoff, G. – The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion* 6: 152-158, 2004.
- Weber-Hamann, B.; Hentschel, F.; Kniest, A.; Deuschle, M.; Colla, M.; Lederbogen, F.; Heuser, I. – Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med* 64: 274-277, 2002.
- Wirshing, D. – Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 65 suppl. 18: 13-26, 2004.
- Zimmermann, U.; Thomas, K.; Himmerich, H.; Schuld, A.; Pollmächer, T. – Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 37: 193-220, 2003.
- Zimmer, P.; Albert, K.G.M.M.; Shaw, J. – Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature* 414: 782-787, 2001.